Zur Kenntnis des Di-thiazolyl-(4,4′)-methans und des 2,5-Di-(p-oxyphenyl)-thiazols

---

Teildruck der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

ALBERT VON WARTBURG

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A.G.

1949

Zur Kenntnis des Di-thiazolyl-(4,4′)-methans und des 2,5-Di-(p-oxyphenyl)-thiazols

---

Teildruck der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

ALBERT VON WARTBURG

aus Basel

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. A. G.

1949

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 23. November 1948.

Prof. Dr. *M. Fierz*

Dekan.

Herrn *Albert von Wartburg* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 23. Nov. 1948 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 23. Nov. 1948 genehmigten Inaugural-Dissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Zur Kenntnis des Di-thiazolyl-(4,4')-methans und des 2,5-Di-(p-oxyphenyl)-thiazols

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXX, Fasciculus Primus, 1947; Volumen XXXII, Fasciculus Tertius, 1949.

Über Thiazolkondensationen mit 1,5-Dibrom-acetylaceton

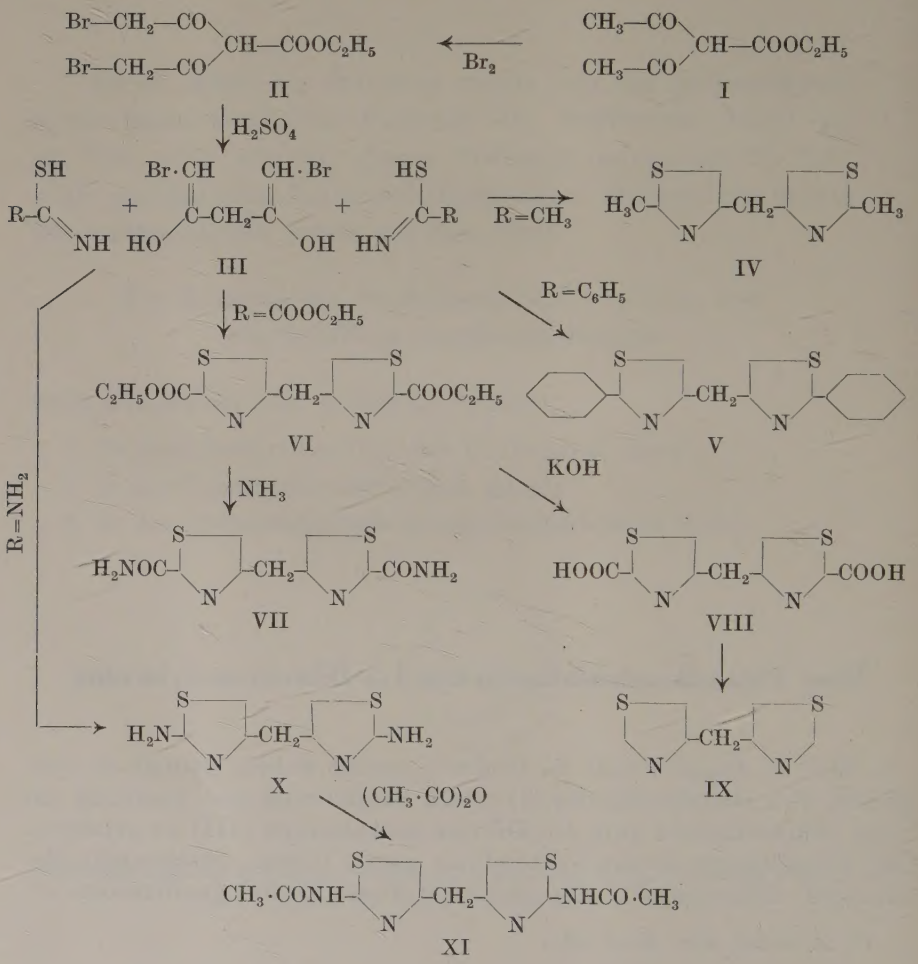
Wie *P. Ruggli* † und *A. Becker*[1]) gezeigt haben, gelingt es, ausgehend von Diacetessigester (I) durch Bromierung und Spaltung mit konz. Schwefelsäure zum 1,5-Dibrom-acetylaceton (III) zu gelangen. Die Konstitution dieser Verbindung wurde durch verschiedene Reaktionen sichergestellt. Die Struktur dieses Di-halogendiketons er-

[1]) *A. Becker*, Diss. Basel 1945.

möglicht Kondensationsreaktionen mit Thioamiden zu Dithiazolyl-(4,4')-methanderivaten. Im folgenden berichten wir über die Synthese der in Tabelle I zusammengestellten Verbindungen.

Tabelle I.

Nr.	Name	Smp.
IX	Di-thiazolyl-(4,4')-methan	35— 36°
IV	2,2'-Dimethyl-di-thiazolyl-(4,4')-methan	55— 56°
V	2,2'-Diphenyl-di-thiazolyl-(4,4')-methan	83— 84°
X	2,2'-Diamino-di-thiazolyl-(4,4')-methan	214—215°
VI	Di-thiazolyl-(4,4')-methan-2,2'-dicarbonsäure-di-äthylester	59— 60°
VII	Di-thiazolyl-(4,4')-methan-2,2'-dicarbonsäure-diamid	208—209°
VIII	Di-thiazolyl-(4,4')-methan-2,2'-dicarbonsäure	104°



Experimenteller Teil.

1,5-Dibrom-acetylaceton (III)[1]).

Diacetessigsäure-äthylester (I)[2]) wird bei -15^0 bromiert und der so gewonnene γ,γ'-Dibrom-diacetessigsäure-äthylester (II) mit konz. Schwefelsäure zum Bromketon (III) gespalten[3]). Nach einer Reinigung über das Cu-Salz ist das 1,5-Dibrom-acetylaceton für die weitere Verwendung genügend rein. Da es leicht zersetzlich ist, wird es am besten in Form seines grünen Kupersalzes bei -15^0 aufbewahrt.

Durch Schütteln einer ätherischen Suspension des Cu-Salzes mit 20-proz. Schwefelsäure wird das Bromketon leicht regeneriert. Die mit frisch geglühtem Na_2SO_4 gut getrocknete Ätherlösung kann direkt für die unten beschriebenen Kondensationen verwendet werden. Wegen der leichten Zersetzlichkeit des Bromketons kann die Gehaltsbestimmung der ätherischen Lösungen nur ungenau durchgeführt werden. Durch Zersetzung von 5 g Cu-Salz erhält man eine Lösung, die ca. 3,5 g Bromketon enthält. Zur Durchführung der Kondensationen in alkoholischer Lösung wurde der Äther im Vakuum bei 35^0 (Badtemp.) abdestilliert und der Rückstand, ein gelbes Öl, das an der Luft HBr-Dämpfe entwickelt, direkt mit der alkoholischen Lösung des Thioamids versetzt. Die Ausbeuten an Di-thiazolyl-methanderivaten berechneten wir auf die entsprechenden Thioamide.

2,2'-Dimethyl-di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV).

Zu 3 g 1,5-Dibrom-acetylaceton (III) gibt man 1,7 g Thioacetamid in 40 cm³ abs. Alkohol und drei Tropfen Piperidin. Schon in der Kälte krystallisieren weisse Nadeln aus. Man hält 1 Stunde in gelindem Sieden und lässt dann erkalten. Das entstandene Hydrobromid bildet rosarote Krystalle. Ausbeute über 90% der Theorie (auf Thioacetamid ber.).

Beim Schütteln einer wässerigen Lösung des Hydrobromids mit 2-n. Sodalösung scheidet sich ein rotes Öl ab. Man äthert mehrere Male aus und trocknet die Ätherauszüge mit Na_2SO_4. Nach dem Abdestillieren des Äthers im Vakuum hinterbleiben honiggelbe Krystalle vom Smp. 48—54°. Zur Reinigung wird zweimal im Hochvakuum destilliert. 2,2'-Dimethyl-di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV) geht bei $110^0/0{,}4$ mm als farbloses Öl über und erstarrt in der Vorlage zu einem weissen Krystallkuchen. Smp. 55—56°. Die Ausbeute an analysenreinem Produkt beträgt 2,0 g (84% der Theorie).

3,549 mg Subst. gaben 6,679 mg CO_2 und 1,589 mg H_2O
2,869 mg Subst. gaben 0,331 cm³ N_2 ($16{,}5^0$, 740 mm)

$C_9H_{10}N_2S_2$	Ber. C 51,34	H 4,79	N 13,32%
	Gef. „ 51,36	„ 5,01	„ 13,25%

Das aus der ätherischen Lösung gewonnene Pikrat bildet gelbe Nadeln und schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 193—196° (sintert von ca. 185° an).

2,371 mg Subst. gaben 0,346 cm³ N_2 (22^0, 738 mm)
$C_9H_{10}N_2S_2$, 2 $C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 16,76 Gef. N 16,78%

2,2'-Diphenyl-di-thiazolyl-(4,4')-methan (V).

2,9 g 1,5-Dibrom-acetylaceton (III) werden mit 3 g Thiobenzamid in 40 cm³ abs. Alkohol versetzt und 3 Tropfen Piperidin zugefügt. Das Gemisch wird auf schwach siedendem Wasserbad erwärmt. Nach ca. 5 Minuten fallen weiss-gelbe Krystalle aus, wobei sich die Lösung braun-rot färbt. Nach einer halben Stunde lässt man erkalten.

---

[1]) Die ausführliche Vorschrift findet sich bei *A. Becker*, Diss. Basel 1945.

[2]) Diacetessigsäure-äthylester wird in sehr guter Ausbeute nach einer Vorschrift von *A. Spassow*, B. **70**, 2381 (1937), durch Kondensation von Acetessigester mit Acetylchlorid bei Gegenwart von Mg-Spänen erhalten.

[3]) Über die Wanderung des Brom aus der α- in die γ-Stellung siehe *A. Becker*, loc. cit.

Im Eiskasten krystallisiert eine weitere Menge Kondensationsprodukt in feinen weissen Nadeln aus.

Das Hydrobromid kann aus Alkohol umkrystallisiert werden. Der Zersetzungspunkt liegt bei 250° (unscharf), die Ausbeute beträgt 90—95% der Theorie (auf Thiobenzamid ber.). Zur Darstellung der freien Base versetzt man das Hydrobromid mit 2-n. Sodalösung und äthert mehrmals aus. Die Ätherlösung wird mit Na_2SO_4 getrocknet, der Äther abdestilliert und die zurückbleibenden, hellgelben Krystalle aus verdünntem Alkohol oder wässrigem Aceton unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert.

Das analysenreine Präparat bildet weisse, verfilzte Nadeln vom Smp. 83—84°.

2,2′-Diphenyl-di-thiazolyl-(4,4′)-methan (V) ist leicht löslich in Äther, Aceton, Alkohol, Dioxan, Benzol und Essigester, schwer löslich in Wasser.

4,149 mg Subst. gaben 10,359 mg CO_2 und 1,590 mg H_2O
4,280 mg Subst. gaben 0,306 cm³ N_2 (17,5°, 742 mm)
$C_{19}H_{14}N_2S_2$ Ber. C 68,23 H 4,22 N 8,38%
Gef. „ 68,14 „ 4,29 „ 8,20%

Das Pikrat wird in ätherischer Lösung dargestellt. Die hellgelben Nadeln schmelzen nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 157—158° (Sintern von ca. 150° an).

1,451 mg Subst. gaben 0,178 cm³ N_2 (22°, 743 mm)
$C_{19}H_{14}N_2S_2$, 2 $C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 14,14 Gef. N 13,88%

2,2′-Diamino-di-thiazolyl-(4,4′)-methan (X).

8,0 g fein gepulverter Thioharnstoff werden in 200 cm³ abs. Alkohol in der Wärme aufgelöst und dann mit Eis gekühlt, bis sich Krystalle von Thioharnstoff abzuscheiden beginnen. Dann fügt man langsam 14 g (1,1 Mol) 1,5-Dibrom-acetylaceton (III) in 100 cm³ trockenem Äther hinzu. Schon in der Kälte fällt das Hydrobromid des 2,2′-Diamino-di-thiazolyl-(4,4′)-methans in feinen, fast weissen Krystallen aus. Zur Vervollständigung der Kondensation erwärmt man noch 15 Minuten auf dem Wasserbad und lässt dann 2 Stunden im Eiskasten stehen. Nach Abnutschen und Trocknen bei 70° erhält man 19,6 g Hydrobromid (99,5% der Theorie auf Thioharnstoff berechnet).

Zur Darstellung der freien Base wird das Hydrobromid in Wasser gelöst und unter mechanischem Rühren entweder feste Soda zugegeben oder NH_3-Gas eingeleitet. 2,2′-Diamino-di-thiazolyl-(4,4′)-methan (X) krystallisiert aus der wässrigen Lösung in hellbraunen Krystallen (Ausbeute 93% der Theorie.)

Durch Umkrystallisieren aus Pyridin wird es in schneeweissen Nadeln vom Smp. 214—215° gewonnen. Die Base ist in verdünnten Mineralsäuren. Eisessig und Alkohol leicht löslich, in Äther, Benzol und Pyridin in der Kälte schwer.

3,497 mg Subst. gaben 5,037 mg CO_2 und 1,193 mg H_2O
1,164 mg Subst. gaben 0,273 cm³ N_2 (18°, 729 mm)
$C_7H_8N_4S_2$ Ber. C 39,60 H 3,80 N 26,40%
Gef. „ 39,29 „ 3,82 „ 26,39%

2,2′-Diacetylamino-di-thiazolyl-(4,4′)-methan (XI).

0,5 g 2,2′-Diamino-di-thiazolyl-(4,4′)-methan (X) werden in 12 cm³ Eisessig gelöst und 2,5 g Essigsäure-anhydrid hinzugefügt. Nach mehrtägigem Stehen bei Zimmertemperatur beginnen sich weisse Krystallwarzen abzuscheiden. Nach ca. einer Woche filtriert man ab. Aus dem Filtrat kann durch Wasserzusatz eine weitere Menge Acetylderivat gewonnen werden. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verdünnter Essigsäure zeigt das Acetylderivat den Zersetzungspunkt 310—320° (unscharf).

Die Analyse zeigt, dass beide Aminogruppen acetyliert wurden.

2,015 mg Subst. gaben 0,342 cm³ N_2 (23°, 738 mm)
$C_{11}H_{12}O_2N_4S_2$ Ber. N 18,83 Gef. N 19,00%

Di-thiazolyl-(4, 4')-methan-2, 2'-dicarbonsäure-diäthylester (VI).

15 g Thio-oxaminsäure-äthylester werden in 30 cm³ abs. Äther durch Kochen am Rückfluss gelöst. Die Lösung wird auf Zimmertemperatur abgekühlt, unter Eiskühlung 15 g (1 Mol) 1,5-Dibrom-acetylaceton (III) in 130 cm³ trockenem Äther langsam hinzugegeben und auf dem Wasserbad unter Rückfluss erwärmt. Nach einer halben Stunde beginnen sich gelbe Krystalle abzuscheiden. Man hält noch 3 Stunden in schwachem Sieden und lässt dann erkalten. Beim Stehen im Eiskasten vervollständigt sich die Abscheidung des Kondensationsproduktes. Man nutscht die rot-braunen Krystallkrusten ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Es wird so eine weitere Menge Kondensationsprodukt gewonnen, das jedoch mit dunkel gefärbten Schmieren verunreinigt ist. Die Aufarbeitung erfolgt bei beiden Portionen gleich, aber getrennt, da die zweite Krystallfraktion weit unreiner ist. Die abgenutschten Krystalle werden mit Sodalösung durchgeschüttelt, erneut filtriert und in 96-proz. Alkohol gelöst. Nach Behandeln mit Tierkohle wird die alkoholische Lösung, die jetzt hellgelb gefärbt ist, im Vakuum stark eingeengt und dann vorsichtig in der Wärme mit 30-proz. Alkohol versetzt, bis eine Trübung auftritt. Beim langsamen Abkühlen scheidet sich der Di-thiazolyl-(4,4')-methan-2,2'-dicarbonsäure-diäthylester (VI) in hellbräunlichen Nadeln aus. Aus der Mutterlauge wird durch Wasserzusatz noch eine weitere Portion Krystallnadeln erhalten. Zur Analyse krystallisiert man mehrmals aus Alkohol-Petroläther um und erhält weisse, lange Nadeln vom Smp. 59—60°. Die Gesamtausbeute aus beiden Fraktionen beträgt 7,3 g (rund 40% der Theorie auf Thio-oxaminsäure-äthylester berechnet).

4,356 mg Subst. gaben 7,622 mg CO_2 und 1,732 mg H_2O
4,838 mg Subst. gaben 0,376 cm³ N_2 (19,5°, 735 mm)
$C_{13}H_{14}O_4N_2S_2$ Ber. C 47,84 H 4,32 N 8,58%
Gef. „ 47,75 „ 4,45 „ 8,77%

Di-thiazolyl-(4, 4')-methan-2, 2'-dicarbonsäure-diamid (VII).

1,1 g Di-thiazolyl-(4,4')-methan-2,2'-dicarbonsäure-diäthylester (VI) werden in 25 cm³ Methylalkohol gelöst und bei −15° trockenes Ammoniakgas bis zur Sättigung eingeleitet, worauf das Amid in Form weisser Krystallblättchen ausfällt. Während 3—4 Tagen lässt man das Reaktionsgefäss verschlossen bei −15° stehen und filtriert dann ab. Die Ausbeute an rein weissem Präparat beträgt 0,85 g (ca. 94% der Theorie). Zur Analyse wird das Säureamid aus Wasser und aus Methylalkohol umkrystallisiert und bei 100°/0,001 mm während 6 Stunden getrocknet. Die schneeweissen Nadeln schmelzen bei 208—209°.

4,248 mg Subst. gaben 6,294 mg CO_2 und 1,093 mg H_2O
1,958 mg Subst. gaben 0,358 cm³ N_2 (22°, 745 mm)
$C_9H_8O_2N_4S_2$ Ber. C 40,29 H 3,01 N 20,88%
Gef. „ 40,43 „ 2,88 „ 20,74%

Di-thiazolyl-(4, 4')-methan-2, 2'-dicarbonsäure (VIII)

6,1 g Ester (VI) werden in 30 cm³ abs. Alkohol gelöst und bei −6° eine Lösung von 3 g Kaliumhydroxyd in 20 cm³ abs. Alkohol langsam zugetropft. Das Kaliumsalz der Dicarbonsäure (VIII) fällt in hellen Flocken aus. Nach zweistündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird abgenutscht. Das Kaliumsalz bildet weisse Krystalle und ist in Wasser gut löslich.

Zur Darstellung der freien Säure versetzt man eine konzentrierte wässrige Lösung des Kaliumsalzes unter guter Kühlung tropfenweise mit konz. Salzsäure. Dabei fällt die Di-thiazolyl-methan-dicarbonsäure als flockiger Niederschlag aus. Nach dem Abfiltrieren wird mit wenig eiskaltem Wasser gut gewaschen. Die Ausbeute beträgt 4,8 g (96% der Theorie).

Nach Lösen in K_2CO_3-Lösung und Wiederausfällen mit wenig überschüssiger konz. Salzsäure erhält man feine weisse Nadeln, die einen Zers.-pkt. von 104° aufweisen (Decar-

boxylierung). Die Titration mit 0,1-n. NaOH ergab den für die Dicarbonsäure berechneten Wert.

3,072 mg Subst. gaben 0,270 cm³ N_2 (15,5°, 737 mm)
79,0 mg Subst. verbrauchten 5,961 cm³ 0,1-n. NaOH
$C_9H_6O_4N_2S_2$ Ber. N 10,37% Äquiv.-Gew. 270,3
Gef. „ 10,09% „ 265,4

Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IX).

4 g Di-thiazolyl-(4,4')-methan-2,2'-dicarbonsäure (VIII) werden in 120 cm³ Wasser suspendiert und vorsichtig erwärmt, damit die Decarboxylierung nicht zu stürmisch verläuft. Sodann wird während einer halben Stunde am Rückfluss in mässigem Sieden gehalten und nach dem Erkalten die trübe Emulsion mehrmals ausgeäthert. Die Ätherauszüge werden vereinigt, mit Na_2SO_4 getrocknet und der Äther im Vakuum abdestilliert. Es hinterbleibt ein gelbes Öl, das in der Kälte erstarrt. Zur Reinigung wird im Vakuum destilliert, wobei das Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IX) bei 85—88°/0,1 mm als farbloses Öl übergeht. Nach einer weitern Destillation im Hochvakuum ist die Substanz analysenrein. Sie erstarrt beim Stehen im Eiskasten zu einer weissen, krystallinen Masse vom Smp. 35—36°.

4,234 mg Subst. gaben 7,171 mg CO_2 und 1,195 mg H_2O
2,522 mg Subst. gaben 0,338 cm³ N_2 (20°, 738 mm)
$C_7H_6N_2S_2$ Ber. C 46,13 H 3,32 N 15,37%
Gef. „ 46,22 „ 3,16 „ 15,17%

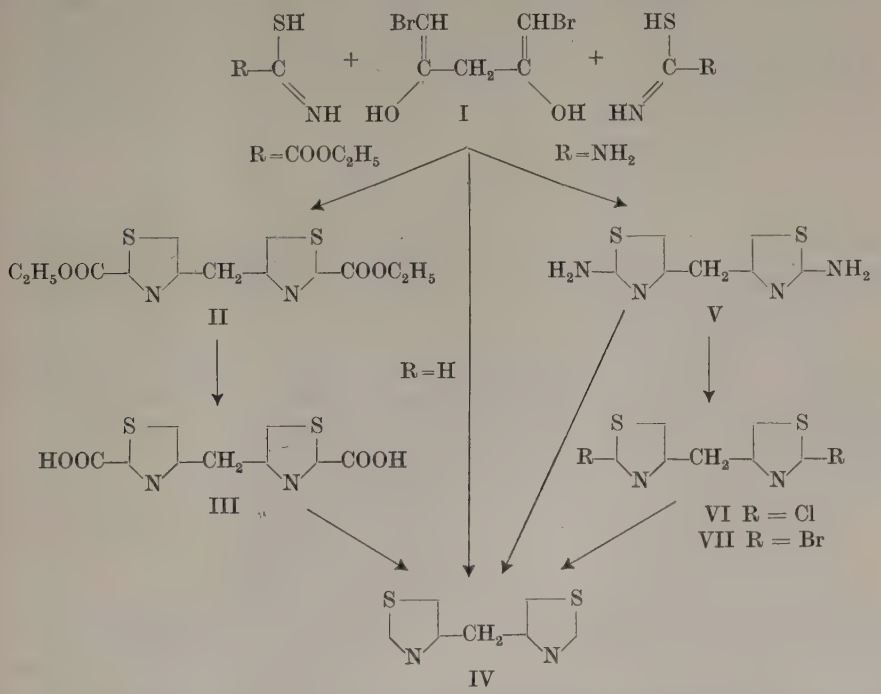
Das aus ätherischer Lösung gewonnene Pikrat wird aus Alkohol umkrystallisiert. Die glänzenden, gelben Nadeln schmelzen unter Zersetzung bei 198—200° (Sintern ab 190°).

1,997 mg Subst. gaben 0,310 cm³ N_2 (19°, 739 mm)
$C_7H_6N_2S_2$, 2 $C_6H_3O_7N_3$ Ber. N 17,50 Gef. N 17,65%

Zur Kenntnis des Di-thiazolyl-(4,4')-methans

Wie in einer früheren Mitteilung[1]) beschrieben wurde, entstehen durch Kondensationen von 1,5-Dibromacetylaceton (I) mit Thioamiden 2,2'-substituierte Derivate des Di-thiazolyl-(4,4')-methans. Der Grundkörper dieser Reihe, das Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV), wurde durch Kondensation von I mit Thiooxaminsäure-äthylester, Verseifung des entstandenen Di-thiazolyl-(4,4')-methan-2,2'-dicarbonsäure-diäthylesters (II) und Decarboxylierung der so erhaltenen Dicarbonsäure (III) dargestellt.

Da wir für strukturchemische Untersuchungen eine grössere Menge des Di-thiazolyl-(4,4')-methans (IV) benötigten, suchten wir nach einem einfacheren Verfahren zur Darstellung dieses Körpers.



Zunächst versuchten wir durch direkte Kondensation von 1,5-Dibromacetylaceton (I) mit Thioformamid zum Grundkörper IV zu

[1]) *P. Ruggli, A. v. Wartburg* und *H. Erlenmeyer*, Helv. **30**, 348 (1947).

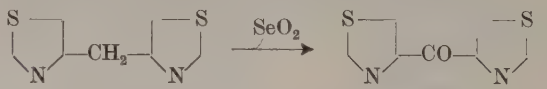
gelangen. Das so erhaltene Kondensationsprodukt erwies sich tatsächlich auf Grund von Analyse und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem auf dem oben beschriebenen Wege gewonnenen Di-thiazolyl-(4,4′)-methan (IV). Jedoch betrug die Ausbeute nur 20—30% der Theorie, so dass wir noch weitere Versuche zur Synthese von IV unternahmen.

Wir gingen hierbei von 2,2′-Diamino-di-thiazolyl-(4,4′)-methan (V)[1]) aus, das durch Kondensation von 1,5-Dibromacetylaceton (I) mit Thioharnstoff erhalten werden kann. Die Aminogruppen dieser Verbindung können durch Überführung des entsprechenden Tetrazoniumsalzes nach *Sandmeyer* in 2,2′-Dichlor- (VI) bzw. 2,2′-Dibrom-di-thiazolyl-(4,4′)-methan (VII) und anschliessende katalytische Hydrierung dieser 2,2′-Halogenderivate entfernt werden[2]). Da die Überführung der 2,2′-Diaminoverbindung V in das 2,2′-Dichlorderivat VI sehr schlechte Ausbeuten ergibt, wurde für diese Reaktion das 2,2′-Dibromderivat VII verwendet. Man gelangte so wiederum zum Di-thiazolyl-(4,4′)-methan (IV); die Ausbeuten waren jedoch auch auf diesem Wege unbefriedigend.

Bessere Ausbeuten an Di-thiazolyl-(4,4′)-methan (IV) erhielten wir durch direkte Entfernung der Aminogruppen des 2,2′-Diamino-di-thiazolyl-(4,4′)-methan (V) mittels Reduktion des entsprechenden Tetrazoniumsalzes mit unterphosphoriger Säure[3]). Die Ausbeute an IV beträgt nach diesem Verfahren 33% der Theorie, berechnet auf 1,5-Dibromacetylaceton.

Di-thiazolyl-(4,4′)-methan (IV) bildet weisse Krystalle vom Smp. 35—36°. In konzentrierter Schwefelsäure löst sich die Verbindung ohne Halochromie-Erscheinungen farblos auf. Eine Fluoreszenz der Lösungen konnte auch unter der Ultraviolettlampe nicht beobachtet werden.

Zur weiteren Charakterisierung setzten wir Di-thiazolyl-(4,4′)-methan (IV) mit Methyljodid um, wobei je nach der Reaktionstemperatur ein Mono-jodmethylat vom Smp. 162—163° oder ein Di-jodmethylat vom Smp. ca. 240° erhalten wurde.



IV VIII

Es war nun von Interesse festzustellen, ob eine in 4,4′-Stellung zwischen zwei Thiazolkernen befindliche Methylengruppe, wie sie im Di-thiazolyl-(4,4′)-methan (IV) vorliegt, eine erhöhte Reaktions-

[1]) *P. Ruggli, A. v. Wartburg* und *H. Erlenmeyer*, loc. cit.

[2]) *H. Erlenmeyer* und *Ch. J. Morel*, Helv. **25**, 1073 (1942); *K. Ganapathi* und *A. Venkataraman*, Proc. Ind. Acad. Sci. **22** A, 363 (1945).

[3]) Vgl. *K. Ganapathi* und *A. Venkataraman*, loc. cit.; *R. Manzoni-Ansidei* und *G. Travagli*, G. **71**, 677 (1941).

fähigkeit besitzt. Es zeigte sich, dass es gelingt, die Methylengruppe mit Hilfe von Selendioxyd in Dioxan zur Ketogruppe zu oxydieren und so zum Di-thiazolyl-(4,4')-keton (VIII) zu gelangen, eine Reaktion, die auf eine gewisse Aktivierung der Methylengruppe hindeutet[1]).

Ich danke Herrn Prof. *H. Erlenmeyer* für die Anregung zu dieser Arbeit und für seine wertvollen Ratschläge.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze ± 2°.

Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV).

a) Aus 1,5-Dibromacetylaceton (I) und Thioformamid.

Die trockene ätherische Lösung von 18 g 1,5-Dibromacetylaceton (I) wird mit 400 cm³ abs. ätherischer Thioformamidlösung (12 g Thioformamid enthaltend)[2]) und 10 Tropfen reinem Piperidin versetzt. Man erhitzt zum Sieden und destilliert den Äther bis auf 100 cm³ langsam ab. Dann gibt man 100 cm³ abs. Alkohol zu und hält 1 Stunde in schwachem Sieden. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit wässerigem NH_3 versetzt und in einem Extraktionsapparat ausgeäthert. Die ätherische Lösung wird mit 2-n. HCl ausgezogen, der Salzsäureauszug mit Äther gewaschen, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherrückstand, ein gelbes Öl, erstarrt nach Hochvakuumdestillation im Molekularkolben zu weissen Krystallen vom Smp. 35—36°, die ein Pikrat vom Smp. 198 -200° liefern. Mischproben mit auf anderem Wege[3]) gewonnenen Präparaten und die Analyse zeigen, dass es sich um Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV) handelt. Ausbeute 20—30% der Theorie (auf 1,5-Dibromacetylaceton berechnet), je nach der Reinheit des Thioformamids.

6,749 mg Subst. verbrauchten 7,347 cm³ 0,02-n. J_2-Lösung

$C_7H_6N_2S_2$ Ber. S 35,18 Gef. S 34,90%

b) Aus 2,2'-Diamino-di-thiazolyl-(4,4')-methan (V) über die 2,2'-Halogenverbindung.

2,2'-Dibrom-di-thiazolyl-(4,4')-methan (VII).

Man löst 2 g 2,2'-Diamino-di-thiazolyl-(4,4')-methan (V) unter mechanischem Rühren in 30 cm³ 84-proz. H_3PO_4, kühlt auf – 5° und lässt rasch 15 cm³ 66-proz. HNO_3 zutropfen, wobei die Temperatur auf – 2° steigt. Dann tropft man bei – 5° eine Lösung von 1,5 g $NaNO_2$ in 6 cm³ Wasser zu und rührt bei – 5° ½ Stunde weiter.

Die Lösung wird nun tropfenweise zu 2 g *Gattermann*-Kupfer (frisch dargestellt und feucht gewogen) in 50 cm³ 48-proz. HBr gegeben, wobei die Temperatur unter 0° bleiben soll. Nach ca. ½ Stunde ist die Stickstoffentwicklung beendet. Man versetzt mit einer wässerigen Lösung von 70 g Soda und äthert im Extraktionsapparat aus. Nach Umkrystallisieren des Ätherrückstands aus wenig Methanol oder Methanol-Wasser erhält man lange, weisse Nadeln vom Smp. 112—114°. Ausbeute 250 mg (ca. 8% der Theorie).

3,712 mg Subst. gaben 0,280 cm³ N_2 (22°, 730 mm)

5,932 mg Subst. gaben 6,543 mg AgBr

$C_7H_4N_2S_2Br_2$ Ber. N 8,24 Br 47,00% Gef. N 8,38 Br 46,94%

2,2'-Dichlor-di-thiazolyl-(4,4')-methan (VI).

1,7 g des Diamins V werden, wie oben beschrieben, in 20 cm³ 84-proz. H_3PO_4 gelöst, bei – 5° mit 10 cm³ 66-proz. HNO_3 versetzt und dann bei – 15° mit einer Pipette 1,3 g

---

[1]) Vgl. Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie, Berlin 1944, S. 1—10.

[2]) *R. Willstätter* und *T. Wirth*, B. **42**, 1911 (1909).

[3]) *P. Ruggli, A. v. Wartburg* und *H. Erlenmeyer*, loc. cit.

$NaNO_2$ in wenig Wasser unter die Oberfläche der Lösung gespritzt, wobei die Temperatur auf -2^0 steigt. Man rührt ½ Stunde bei -15^0 und rührt die Lösung dann tropfenweise in eine gut gekühlte Mischung von 40 cm^3 konz. HCl und 10 g Cu_2Cl_2 ein, wobei sofort N_2-Entwicklung einsetzt. Man rührt noch einige Stunden bei -5^0 und macht mit wässerigem NH_3 alkalisch. Die blaue Lösung wird ausgeäthert, der Ätherrückstand kann, evtl. nach Aufkochen mit Norit in Alkohol, durch Anreiben mit Alkohol zur Krystallisation gebracht werden. Nach Abstreichen auf Ton erhält man 80 mg (3,5% der Theorie) 2,2'-Dichlor-di-thiazolyl-(4,4')-methan (VI), das nach Umkrystallisieren aus Methanol-Wasser glänzende, rechteckige Platten vom Smp. 83—84° bildet.

2,936 mg Subst. gaben 0,303 cm^3 N_2 (25°, 740 mm)
$C_7H_4N_2S_2Cl_2$ Ber. N 11,16 Gef. N 11,51%

Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV).

Die Lösung von 50 mg Dibromverbindung VII in 5 cm^3 Feinsprit wird mit 5 Tropfen Diäthylamin versetzt und mit *Raney*-Nickel hydriert. Nach 15 Minuten ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Man filtriert, wäscht mit Äther nach und dampft im Vakuum ein. Neben Diäthylaminhydrobromid bleibt ein gelbes Öl zurück, das in absolutem Äther aufgenommen wird. Es wird bei 0,02 mm und 60—70° Badtemperatur im Molekularkolben destilliert, wobei sich 25 mg (93% der Theorie) Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV) am Kühlzapfen in Form weisser Nädelchen absetzen. Die Identifizierung erfolgte durch Mischprobe der Verbindung und ihres in ätherischer Lösung dargestellten Pikrates mit den entsprechenden Vergleichspräparaten.

c) Aus 2,2'-Diamino-di-thiazolyl-(4,4'-methan (V) durch Diazotierung und reduzierendes Verkochen.

2 g des Diamins V in 20 cm^3 H_3PO_4 werden, wie oben beschrieben, bei -5^0 mit 10 cm^3 66-proz. HNO_3 versetzt, mit 1,5 g $NaNO_2$ ½ Stunde bei -5^0 gerührt. Sodann wird die Diazolösung tropfenweise in eine gekühlte Lösung von 20 g $Ca(H_2PO_2)_2$ in 60 cm^3 Wasser eingerührt, wobei N_2-Entwicklung erfolgt. Nach einstündigem Rühren bei Zimmertemperatur macht man mit wässerigem NH_3 alkalisch und äthert aus, bis in einer Probe des Auszugs kein Pikrat mehr fällbar ist (ca. 5—8mal). Die Ätherlösung wird mit 2-n. HCl extrahiert, der HCl-Auszug mit Äther gewaschen, alkalisch gemacht und ausgeäthert. Der Ätherrückstand wird im Molekularkolben bei 0,02 mm und 60—70° Badtemperatur destilliert und das Destillat auf die oben beschriebene Weise als Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV) identifiziert. Ausbeute 0,60 g (33% der Theorie, bezogen auf 1,5-Dibromacetylaceton).

Mono-jodmethylat.

Man lässt 125 mg Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV) mit 10 Tropfen Methyljodid 24 Stunden bei Zimmertemperatur in geschlossenem Kölbchen stehen, wobei sich 220 mg des Mono-jodmethylats abscheiden. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus abs. Alkohol schmelzen die weissen Plättchen bei 162—163°.

4,696 mg Subst. gaben 5,062 mg CO_2 und 1,209 mg H_2O
8,388 mg Subst. gaben 6,035 mg AgJ
$C_8H_9N_2S_2J$ Ber. C 29,64 H 2,80 J 39,15% Gef. C 29,41 H 2,88 J 38,89%

Di-jodmethylat.

80 mg der Base IV werden 24 Stunden mit überschüssigem Methyljodid im Rohr auf 60° erhitzt. Die ausgeschiedenen Krystalle werden in wenig Wasser gelöst und mit Alkohol ausgefällt. Nach Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man weisse Nadeln vom Smp. ca. 240°.

5,820 mg Subst. gaben 5,862 mg AgJ
$C_9H_{12}N_2S_2J_2$ Ber. J 54,45 Gef. J 54,45%

Di-thiazolyl-(4,4')-keton (VIII).

In einem Dreihalskölbchen mit Rührer und Kühler werden zu einer Lösung von 950 mg Di-thiazolyl-(4,4')-methan (IV) in 25 cm³ reinstem Dioxan unter kräftigem Rühren 600 mg frisch sublimiertes, fein gepulvertes Selendioxyd gegeben. Nach Zugabe von 0,5 cm³ Wasser und leichtem Erwärmen geht das SeO_2 in Lösung. Dann wird unter Rühren 8—10 Stunden am Rückfluss in leichtem Sieden gehalten, wobei sich schwarzes Selen fast quantitativ abscheidet. Nach 12-stündigem Stehen dekantiert man ab, wäscht das Selen mit wenig Äther aus und entfernt die Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand, ein gelbes, mit rotem Selen verunreinigtes Öl, nimmt man in Chloroform auf und wäscht die Chloroformlösung zur Entfernung von unverändertem Ausgangsmaterial mit 2-n. HCl. Man gewinnt so 30—40% unverändertes Di-thiazolyl-(4,4')-methan zurück.

Der Chloroformrückstand wird 4mal mit je 50 cm³ Äther 15 Minuten ausgekocht. Beim Verdampfen des Äthers erhält man gelbe Nadeln, die man bei 120—140°/0,005 mm sublimiert. Die so erhaltenen, hellgelben Nädelchen kocht man in Alkohol mit wenig Norit auf, filtriert, engt bis auf wenige cm³ ein und kühlt auf – 15°, wobei schneeweisse Nadeln auskrystallisieren. Nach mehrmaliger Krystallisation aus Alkohol oder Äther liegt der Smp. bei 140—141°. Ausbeute an Di-thiazolyl-(4,4')-keton (VIII) 25—50% der Theorie, je nach Reinheit des Ausgangsmaterials. Das Keton bildet kein Hydrochlorid mit 2-n. HCl.

3,884 mg Subst. gaben 6,058 mg CO_2 und 0,720 mg H_2O
2,310 mg Subst. gaben 0,299 cm³ N_2 (24°, 736 mm)
$C_7H_4ON_2S_2$ Ber. C 42,84 H 2,05 N 14,28% Gef. C 42,57 H 2,07 N 14,41%

Phenylhydrazon.

25 mg des Ketons VIII lässt man mit 12 Tropfen frisch destilliertem Phenylhydrazin 3 Tage in verschlossenem Kölbchen stehen, versetzt dann mit wenig Alkohol und fällt das Phenylhydrazon mit Wasser aus. Man wäscht mit 2-n. HCl und Wasser aus und krystallisiert aus Alkohol um, wobei man gelbe Nadeln vom Smp. 128—130° erhält.

1,859 mg Subst. gaben 0,320 cm³ N_2 (21°, 744 mm)
$C_{13}H_{10}N_4S_2$ Ber. N 19,57 Gef. N 19,57%

2,4-Dinitrophenylhydrazon.

Zu 125 mg des Ketons VIII in 5 cm³ Alkohol gibt man eine heisse Lösung von überschüssigem 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 10 cm³ Alkohol und 3 cm³ konz. HCl, wobei sofort rote Krystalle ausfallen. Man erhitzt noch 5 Minuten zum Sieden, lässt erkalten und saugt ab. Nach Umkrystallisieren aus reinstem Dioxan-Alkohol (1:1) erhält man orangerote Krystalle vom Smp. 284—286°.

2,179 mg Subst. gaben 0,433 cm³ N_2 (23°, 736 mm)
$C_{13}H_8O_4N_6S_2$ Ber. N 22,33 Gef. N 22,20%

Curriculum vitae

Am 9. Juni 1922 wurde ich, *Albert von Wartburg*, als Sohn des Albert von Wartburg von Basel und der Maria Bertha, geb. Kobler, in Basel geboren.

Ich besuchte die Basler Primarschulen und anschliessend das Realgymnasium in Basel, wo ich im Frühjahr 1941 die Maturitätsprüfung Typ B bestand.

Im Sommersemester 1941 immatrikulierte ich mich an der Universität Basel und begann mein Chemie-Studium unter der Leitung von Herrn Prof. H. Erlenmeyer. Während der Sommersemester 1942 und 1943 war ich Vorlesungsassistent bei Herrn Prof. Erlenmeyer. Im Herbst 1943 bestand ich das Vorexamen in anorganischer und analytischer Chemie. Vom Sommersemester 1944 an arbeitete ich bei Herrn Prof. P. Ruggli † und legte im Sommer 1945 das Vorexamen in organischer Chemie ab. Seit 1945 bin ich Unterrichtsassistent an der organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel, zuerst bei Herrn Prof. P. Ruggli †, dann bei Herrn Prof. H. Erlenmeyer und seit Wintersemester 1946/47 bei Herrn Prof. T. Reichstein.

Mein Studium wurde während des Krieges durch Aktivdienst mehrfach unterbrochen.

Die Nebenfächerexamina bestand ich in Zoologie, Hygiene-Bakteriologie und physikalischer Chemie. Die vorliegende Arbeit begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. H. Erlenmeyer im Wintersemester 1945/46 und schloss sie im Sommersemester 1948 ab.

Im Verlaufe meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten: E. Berger, H. Bloch, P. Buchner, F. Bürki, R. Doerr, H. Erlenmeyer, M. Geiger-Huber, C. Grob, A. Hagenbach, E. Handschin, P. Huber, W. Kuhn, E. Miescher, H. Mislin, H. Mohler, A. Portmann, T. Reichstein, P. Ruggli †, H. Rupe, E. Schlittler, J. Tomcsik, P. Wizinger.

Allen diesen Herren möchte ich an dieser Stelle für ihre Bemühungen herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. P. Ruggli †, Herrn Prof. H. Erlenmeyer und Herrn Prof. T. Reichstein für das mir stets erwiesene Wohlwollen und für die Hilfe und vielen Ratschläge während meines Studiums.